Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
(Direktor: Professor Dr. R. Klapp)

Wirkungsweise des Sympatols auf den intermediären Kohlehydratstoffwechsel bei peroraler und subkutaner Darreichung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der Zahnheilkunde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der Universität Marburg

vorgelegt von

Konrad Paul

aus Frankfurt (Main)-Sindlingen

Marburg 1936

Druck: Hessischer Verlag Karl Euker, Marburg-Lahn

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 21. Dezember 1936.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent: Dozent Dr. *J. Baumann.*
Korreferent: Prof. Dr. *R. Klapp.*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

In der Chirurgie spielt die Anwendung von Kreislaufmitteln, besonders als Zusatz zur Dauertropfinfusion, eine wichtige Rolle. Die Aufmerksamkeit richtete sich dabei bisher hauptsächlich auf die Beeinflussung des Kreislaufs, und man achtete weniger auf eventuell auftretende entfernter liegende unerwünschte Nebenerscheinungen. Vor einiger Zeit hat *Baumann* begonnen, die Einwirkungen der gebräuchlichsten Kreislaufmittel auf den Kohlehydratstoffwechsel systematisch zu untersuchen. In gemeinsam mit *Buscher* durchgeführten Versuchen wurden in dieser Richtung die Auswirkungen von Adrenalin- und Sympatolzusatz zur Dauertropfinfusion erforscht. Die Ergebnisse wurden im Tierversuch am Kaninchen gewonnen. Ich möchte diese Arbeit wegen ihrer engen Zusammengehörigkeit mit vorliegendem Thema in ihren Grundzügen kurz wiedergeben.

Die Versuchsanordnung war folgendermaßen: Die durchweg kräftigen Kaninchen, die in nüchternem Zustand zum Versuch gelangten, erhielten Schlundsondennarkose mit Amytal und wurden dann für die Versuchsdauer von mehreren Stunden aufgebunden. Vor und nach der Dauertropfinfusion, die in die Beinvene erfolgte, wurde von kleinem Laparotomieschnitt aus, dessen Nähte für die zweite Entnahme wieder entfernt wurden, ein Leberstückchen entnommen, in je drei Proben chemisch quantitativ der Glykogengehalt bestimmt und das Mittel davon als maßgebender Glykogenwert verwandt. Bei den Versuchen kam es in erster Linie darauf an, die Veränderung des Glykogengehaltes der Leber bei den verschiedenen Infusionen zu verfolgen. Daneben wurde in einer Anzahl der Fälle der Blutzucker und der Zuckergehalt des Urins beobachtet.

In Kontrollversuchen wurde festgestellt, daß Dauertropfinfusion von physiologischer Kochsalzlösung zusammen mit der Narkose und der Fesselung des Tieres den Glykogengehalt der Leber während einer Versuchsdauer von mehreren Stunden nicht herabsetzte.

Wurde die intravenöse Dauertropfinfusion mit einem Gemisch gleicher Teile physiologischer Kochsalzlösung und 5 %iger Traubenzuckerlösung ausgeführt, so trat Glykogenspeicherung in der Leber ein. Setzte man nun einer solchen Traubenzucker-Kochsalzinfusion Suprarenin oder Sympatol zu, und zwar beide Mittel in verschiede-

nen, jedoch nicht besonders hohen Konzentrationen, so fand trotz des Traubenzuckerzusatzes zum Infusionsgemisch keine Glykogenspeicherung statt, obwohl Traubenzuckermengen infundiert wurden, die genügt hätten, den Glykogengehalt der Leber um etwa fünf Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lebersubstanz, zu erhöhen. Es erfolgte im Gegenteil trotz Zuführung solcher Mengen Traubenzuckers mit dem Infusionsgemisch statt Glykogenspeicherung Glykogenschwund in der Leber, und zwar trat auch in vorher schon glykogenarmen Lebern ein weiterer Glykogenschwund bis zu fast völligem Fehlen des Glykogens ein. Wurden nach einiger Zeit die Zusatzmittel (Suprarenin oder Sympatol) aus der Infusion fortgelassen und die Tropfinfusion nur mit Traubenzucker-Kochsalzlösung fortgeführt, so fand wieder eine Glykogenanreicherung statt.

In der Arbeit wurde hervorgehoben, daß man gerade bei den schweren chirurgischen abdominellen Erkrankungen, z. B. beim Ileus, bei Gallenaffektionen, überhaupt bei großen Bauchoperationen, als Ausdruck der Leberschädigung mehr oder weniger starken Glykogenschwund in der Leber findet. Es besteht somit die Gefahr, daß wir die Leberzellen ihres Glykogenschutzes durch Zusatz derartiger Kreislaufmittel zur intravenösen Infusion in einem so hohen Maße berauben, daß die Leber gegen alle operativen und postoperativen Schädigungen nur noch wenig widerstandsfähig ist. Sie ist dann nicht mehr imstande, ihre Aufgaben im intermediären Stoffwechsel in genügendem Maße zu erfüllen, z. B. abnorme Eiweißabbauprodukte aus dem Magen-Darm-Kanal oder aus Operationswunden zu entgiften. Die Leber kann dann auch aus ihren geleerten Glykogendepots dem Herzen die für seine Tätigkeit notwendigen Traubenzuckermengen nicht mehr zur Verfügung stellen.

Es drängte sich nun ganz von selbst die Frage auf, ob es möglich wäre, durch subkutane oder intramuskuläre in entsprechenden Zeitabständen wiederholte Darreichung von Sympatol die unangenehme Nebenwirkung zu vermeiden, die dieses Mittel beim Zusatz zur intravenösen Dauertropfinfusion hat. Obwohl für den Chirurgen die perorale Anwendung nur wenig in Frage kommt, wurde auch sie mit in die Untersuchungen einbezogen. Die Angaben in der Literatur über Sympatol sind sehr zahlreich, aber auch sehr widersprechend und oft recht ungenau. Sie seien zur Schaffung eines Überblicks, soweit hierhergehörig, kurz zusammengestellt:

In den grundlegenden Arbeiten von *Trendelenburg*[27], *Kuschinsky*[15] u. a. sind besonders die chemischen und pharmakologischen Unterschiede und Vorteile gegenüber Adrenalin behandelt. Es wird vor allem eine geringere Herzgiftigkeit festgestellt, was nach *Trendelenburg* auf einem günstigeren Verhältnis von Herz- und Gefäßwirkung

beruht. Auf Grund dieser Eigenschaft lassen sich beim Gebrauch von Sympatol die durch Adrenalin oftmals verursachten Unregelmäßigkeiten in der Herzarbeit vermeiden. Darüber hinaus vermag Sympatol solche durch Adrenalin hervorgerufenen Irregularitäten zu beseitigen und den Gesamtkreislauf zu bessern. Die gute Herzwirkung des Sympatols wird noch einmal besonders hervorgehoben von *Frank* und *Kratz*[10], die ebenso wie *H. Baumann* und *Flecken*[3] eine Vermehrung des Schlag- und Minutenvolumens beobachteten. Sie sahen vor dem Röntgenschirm etwa 10 Minuten nach subkutaner Injektion von 3 ccm Sympatol das Herz „verstärkt pulsieren, d. h. den Abstand zwischen systolischer und diastolischer Kontur erheblich wachsen".

Um mit Sympatol eine dem Adrenalin entsprechende Blutdrucksteigerung zu erzielen, gibt *Trendelenburg*[27] die 60- bis 100fache Menge an (Tierversuch).

Beim normalen Menschen ist nach *Frank* und *Kratz*[10] eine Wirkung des Sympatols auf Blutdruck und Blutzucker gegenüber Adrenalin in 60- bis 180facher Menge nicht oder nur spärlich vorhanden.

Nach *Flecken*[9] wirkt Sympatol parenteral (0,12 g subkutan) und peroral (0,5 g) beim Menschen digitalisähnlich. Auf den Blutdruck hat es nur geringen Einfluß. Die Höchstdosis, die ohne unangenehme Nebenwirkungen vertragen wird, beträgt 1,7 g.

Ehrismann[7] faßt seine Versuchsergebnisse zusammen: „Wir fanden, daß beim gesunden Menschen bei subkutaner Injektion von 50 mg (entspricht 1 mg Adrenalin) Blutdruck und Blutzucker, wie bei diesem, nur wenig und in stark wechselndem Ausmaß ansteigen. Diese Injektionen sowie perorale Verabreichung von bis 0,5 g des Präparates werden ohne subjektive Beschwerden vertragen."

Nach *Kottlors* und *Faust*[13] steigt am gesunden Menschen nach 60 bis 120 mg Sympatol subkutan der Blutdruck um 10 bis 15 cm H_2O in Form einer adrenalinähnlichen Kurve, während nach 180 mg ein an die Ephedrinkurve erinnerndes Bild entsteht. Die Blutzuckerwerte erfahren ohne Rücksicht auf die Applikationsart keine nennenswerten Veränderungen.

Oberdisse[17] berichtet über regelmäßigen Anstieg des Venendruckes um etwa 40 mm H_2O 3 bis 4 Minuten nach Sympatolinjektion bei Gefäßkollaps.

Bier[6] gewann bei intravenöser und subkutaner Darreichung beim Kaninchen und Menschen Blutzuckerkurven, die den von Adrenalininjektionen her bekannten ähneln.

Über die perorale Wirksamkeit des Sympatols, einen oft genannten Vorteil gegenüber Adrenalin, liegen noch folgende Angaben vor:

Trendelenburg[27] schreibt: „Längerdauernde Steigerungen des arteriellen Blutdrucks können wie beim Adrenalin durch Dauerinfusion und wie beim Ephedrin durch perorale Zufuhr entsprechend höherer Mengen erzielt werden."

Das Versuchsergebnis von *Kuschinsky*[15] lautet: „Die Blutdruckwirkung des 1-Sympatols ist länger anhaltend als die des Adrenalins. Es ist vom Dünndarm aus wirksam und wird in der Leber nur wenig zerstört."

Nach *Schuntermann*[25] löst Sympatol sowohl parenteral als auch enteral beim hungernden Kaninchen eine Blutdrucksteigerung aus, deren Typus mehr an den des Ephedrins als an den des Adrenalins erinnert.

Über Untersuchungen am Menschen berichten *Bertram* und *Kottlors* und *Faust*. *Bertram*[5] sah nach Sympatolgabe von 100 bis 300 mg per os bei Diabetikern eine deutliche Hemmung des Blutzuckerabfalles nach Insulin. *Kottlors* und *Faust*[13] beobachteten „nach 100 mg nur vereinzelt, nach 200mg „Sympatol flüssig" in etwa der Hälfte der Fälle eine nach 7 bis 10 Minuten meßbare leichte Steigerung des Blutdrucks um 10 bis 15 cm Wasser, die nach 15 bis 20 Minuten gewöhnlich wieder abgeklungen war." Höhere Dosen hatten kein anderes Ergebnis. Verfasser folgern daraus, daß mit diesen Versuchen jedenfalls der Nachweis erbracht ist, daß das Sympatol bei Zufuhr vom Magen-Darmkanal aus auch beim Menschen in einer wirksamen Form in den Kreislauf gelangen muß.

Zu einem allen diesen Beobachtungen widersprechenden Ergebnis führten die Versuche von *Schilling* und *Kopp*[22, 23]. Bei vier nüchternen Patienten, die 20, 40, 60 bzw. 80 Tropfen der 10 %igen Sympatollösung per os bekamen, wurden nach 30, 60, 120 und 180 Minuten die Blutzuckerwerte bestimmt. Bei dem Patienten mit 80 Tropfen sei „vielleicht eine leichte Wirkung zu erkennen" gewesen. (60 mg % (Nüchternwert), 69 mg %, 75 mg %, 47 mg %, 45 mg %). In den anderen Fällen blieb das Sympatol ohne Einfluß. An vier anderen poliklinischen Patienten mit gesundem Kreislauf wurden Blutdruck und Puls kontrolliert. Sie erhielten 40, 80 und 2mal 100 Tropfen Sympatol. Patient mit 80 Tropfen klagte über leichtes Herzklopfen, der Puls erhöhte sich von 80 auf 92 Schläge. Blutdruck, ebenso wie Puls und Blutdruck in den übrigen Fällen blieben unverändert. Von zwei gesunden Personen wurde weiterhin je 10 ccm Sympatol eingenommen, ohne daß irgendeine Wirkung auf Puls und Blutdruck festgestellt werden konnte. — In einer anderen Versuchsreihe bekamen sechs Personen Dosen von 10 bis 20 ccm des Sympatol liquidum (1000 bis 2000 mg reines Sympatol). In fünf Fällen war eine Einwirkung auf den Blutzucker fest-

zustellen. Die Kurve stieg um 11 bis 18 mg % an mit dem Höhepunkt nach einer Stunde. Beim Blutdruck erfolgte mit einer Ausnahme kein Anstieg. Die Pulsfrequenz blieb überall unverändert. Verfasser kommen zu dem Schluß, „daß von einer nennenswerten peroralen Sympatolwirkung keine Rede sein kann". Was die Blutzuckererhöhung in den letztangeführten fünf Fällen angeht, so sind Verfasser geneigt anzunehmen, da die Wirkung auf Puls und Blutdruck fehlt, daß der Anstieg „durch die große eingenommene Menge einer nicht indifferenten Flüssigkeit ausgelöst wird".

Trotz des absolut negativen Ausfalles dieser Versuche bei zum Teil sehr hoher Dosierung wird aus der Praxis heraus die Sympatolapplikation in Tropfen- und Tablettenform recht günstig beurteilt. Wie groß die Beliebtheit und Verbreitung der subkutanen und peroralen Verabreichung des Sympatols heute tatsächlich ist, sollen folgende Beispiele zeigen:

Am offensichtlichsten ist sein günstiger Einfluß auf akute und chronische Kollapszustände, in deren Vordergrund stets eine starke Verminderung der zirkulierenden Blutmenge und Ansammlung des Blutes in den Blutdepots steht. *Oberdisse*[17] wandte bei einer Anzahl von Patienten mit postoperativem Kollaps Sympatol an und fand bei subkutaner bzw. intramuskulärer Injektion unter optimaler Dosierung eine Erhöhung der zirkulierenden Blutmenge in allen Fällen um über 50 %.

Über recht gute Erfolge in der Bekämpfung der Kreislaufinsuffizienz bei subkutaner Anwendung berichten weiterhin *Bier*[6], *Bergmann*[4], *Flecken*[9], *Schottmüller*[24] u. a. Die angegebenen Mengen schwanken zwischen 0,06 und 0,18 g.

Schalenkamp[20] schildert einen schweren Typhusfall, bei dem es ihm gelang, den Kreislauf mit etwa 400 Sympatolinjektionen im Verlauf von zwei Monaten auf der Höhe zu halten.

Zur Kollapsbehandlung bei Aufmärschen empfiehlt *Schembra*[21] 15, 20 bis 30 Tropfen Sympatol per os, bei bereits Bewußtlosen Injektion einer Ampulle (0,06). Unter Hunderten von Fällen, bei denen er prompte Wirkung eintreten sah, befanden sich auch zwei Kranke mit typischem Hitzschlag.

Wachtel[28] berichtet 1935 von der Privat-Frauenklinik Berlin-Wilmersdorf, daß seit über zwei Jahren alle zu operierenden Patienten regelmäßig „am Tage vor der Operation und am Morgen des Operationstages 4mal 20 Tropfen Sympatol" erhalten. Häufig beginnt die Sympatolverabreichung bereits mehrere Tage vor der Klinikaufnahme zu Hause mit 3mal 10 bis 15 Tropfen täglich. Der Erfolg ist stets, daß während der ganzen Operation Blutdruck, Pulsfüllung und Frequenz konstant bleiben, während bei den nicht vor-

behandelten Patienten Veränderungen im Sinne der Kreislaufinsuffizienz in Erscheinung treten.

Viel von sich reden gemacht hat in den letzten Jahren die prophylaktische Behandlung der postoperativen Thromboembolie mit Sympatol. Die meist angewandte Methode ist von *König*[12] angegeben. Danach erhält jeder Operierte über 20 Jahre 7 Tage lang 3mal täglich 20 Tropfen der 10 %igen Sympatollösung, oder, wenn die Gabe per os nicht möglich ist, 3mal täglich 1 ccm (0,06) Sympatol subkutan. Außerdem wird empfohlen, am Operationstage selbst 2mal 1 ccm Sympatol subkutan post operationem zu injizieren. 4 bis 6 Tage lang muß der Patient außerdem stündlich mehrere Atemzüge aus einem Kohlensäurebeutel nehmen, bis deutlich vermehrte Atmung sichtbar ist. Durch die Kohlensäureatmung sollen in erster Linie postoperative Pneumonien vermieden, und weiterhin soll durch die der Kohlensäure zukommende Kreislaufanregung die Sympatolwirkung unterstützt werden.

Das Verfahren ist von *König* an der Chirurgischen Universitätsklinik in Leipzig seit mehreren Jahren angewandt worden. Durch Vergleiche an insgesamt 6800 Operierten kam er zu dem Ergebnis, daß durch die Sympatol - Kohlensäurebehandlung das Thrombose-Embolievorkommen von 3,8 % auf 1,9 %, bei gesonderter Betrachtung der schweren Operationen von 6,2 % auf 1,4 % gesunken ist. Gleichzeitig konnte eine deutliche Herabsetzung der Gesamtzahl der postoperativen Lungenkomplikationen beobachtet werden.

Zu ähnlichen guten Erfahrungen mit Sympatol, wenn auch bei weit kleinerem Material, gelangten *Frauendorfer*[11], *Krieg*[14] (zum Unterschied von König mit durchschnittlich 3mal 15 Tropfen täglich), *Otto*[18] und *Pohl*[19]. Dagegen konnten sich *Altenkamp*[2], *Alken*[1] und *Eppenauer*[8] von einer günstigen Beeinflussung des Thrombose-Embolievorkommens durch Sympatol nicht überzeugen.

Altenkamp sah bei der geringen Anzahl von 78 Fällen, die nur mit Sympatol behandelt wurden, eine Steigerung der Thromboembolie von 7,02 % auf 11,50 % und der Pneumonie auf 17,9 %, weshalb er diese Methode fallen ließ.

Umfangreicher sind die Untersuchungen von *Alken*. In einer dreijährigen Versuchsreihe, in der 2000 Behandelte 2000 Unbehandelten gegenüberstehen, konnte er eine Verringerung der Embliemortalität durch die *Königsche* Methode nicht feststellen.

Nach einem Bericht von *Eppenauer* wurde 1933 an der Berliner Frauenklinik bei 232 Operierten Sympatol drei Tage 3mal 1 ccm (0,06) als Injektion und weitere drei Tage 3mal 20 Tropfen per os, zusammen also sechs Tage lang, gegeben. Ein Vergleich mit 232 Patienten, die zur gleichen Zeit unter gleichen Umständen auf der-

selben Station operiert, jedoch nicht prophylaktisch behandelt wurden, ergab mit 15 gegen 17 wohl eine kleinere Thromboembolie-Ziffer der mit Sympatol Behandelten, doch verliefen bei diesen 7 Embolien tödlich, während es bei den nicht Vorbehandelten in keinem Falle zum Exitus an Embolie kam. Die Versuche wurden nicht fortgesetzt.

Lange[16] berichtet gute Erfolge mit Sympatol bei Behandlung der Gripperekonvaleszenz. Die Dosierung betrug 2- bis 3mal täglich eine Tablette zu 0,1 bzw. 2 bis 3mal täglich 20 bis 30 Tropfen. Die Patienten empfanden das Mittel als sehr wohltuend und erfrischend. „Objektiv war gewöhnlich eine rasche Hebung des niedrigen systolischen Blutdrucks, Kräftigung der Pulswelle und ein Rascherwerden des vorher verlangsamten Pulses nachweisbar."

Aus der Wiener Universitätsklinik für Syphilidologie und Dermatologie wird von *Werdesheim-Benvenisti*[29] über gute Dienste des Sympatols bei Behandlung des angioneurotischen Symptomenkomplexes berichtet. Zur Kupierung des bereits vorhandenen Salvarsan-Schocks genügten eine, höchstens zwei Injektionen von 0,06 g intramuskulär oder subkutan. Salvarsanempfindliche Patienten, bei denen Reaktionserscheinungen zu befürchten waren, erhielten prophylaktisch einige Zeit vor der Neosalvarsaninjektion zwei Tabletten zu 0,1 per os oder eine Injektion von 0,06 subkutan.

Bei der Verwendung gegen Asthma bronchiale gelangte *Tiefensee*[26] zu der günstigen Feststellung, daß die asthmatischen Erscheinungen bei intravenöser Injektion von 0,06 g schlagartig schon während der Injektion nachlassen, während bei intramuskulärer und subkutaner Injektion eine Wirkung erst nach 10 bis 15 Minuten festzustellen ist. Peroral ist Sympatol bei schon vorhandenem asthmatischen Anfall weniger wirksam. „Dagegen kann durch frühzeitige Einnahme von zwei Tabletten zu 0,1 ein Asthmaanfall, der sonst zu einer bestimmten Tagesstunde oder nachts aufzutreten pflegt, verhütet werden."

Mit diesen Beispielen sind die im Schrifttum berichteten Anwendungsmöglichkeiten des Sympatols nicht erschöpft; doch dürfte damit ein Bild ihrer Mannigfaltigkeit gegeben sein.

Nun zu unseren Versuchen. Es galt, wie aus dem Thema hervorgeht, die Einwirkung des Sympatols auf den intermediären Kohlehydratstoffwechsel bei subkutaner und peroraler Darreichung durch Kontrolle von Blutzucker und Leberglykogen festzustellen. Als Versuchstiere wurden Kaninchen benutzt, deren letzte Nahrungsaufnahme am Abend vor dem Versuchstage erfolgte. Im Vordergrund stand zunächst die Beobachtung der Sympatolwirkung auf den Blutzucker. Die Methode war dabei stets die gleiche: Nach der Appli-

kation des Mittels wurde durch Blutentnahme in gewissen Zeitabständen aus dem Ohr und Bestimmung des Zuckergehaltes nach *Hagedorn-Jensen* der Blutzuckerspiegel über eine längere Zeit hin kontrolliert. Es wurden regelmäßig je zwei Blutproben untersucht und der Mittelwert benutzt.

Die ersten Versuche, bei denen eine einmalige subkutane Injektion gegeben wurde, wurden ohne Narkose ausgeführt; doch wurde sehr bald zur Narkose übergegangen, um dadurch die je nach Veranlagung und Lebhaftigkeit der Versuchstiere durch Aufregung und heftige Bewegungen verursachten starken Schwankungen der Versuchsergebnisse, die ihre Verwertung gelegentlich unmöglich machten, zu vermeiden. Als Narkosemittel wurde Amytal gewählt, dessen Einfluß auf den Blutzucker praktisch gleich Null ist. Der Schaffung von Vergleichsmöglichkeiten und der Ermittlung evtl. vorhandener Einflüsse der äußeren Versuchsbedingungen dienten einige Kontrollversuche, die neben den Vollversuchen mit Sympatol liefen, und in welchen den Tieren physiologische Kochsalzlösung gegeben wurde. Um die Flüssigkeitsmenge bei diesen Kontrollversuchen in das entsprechende Verhältnis zu den Sympatolinjektionen zu bringen, wurde die Berechnung so gehandhabt, als ob wie bei Sympatol in einem ccm Flüssigkeit 60 mg des Mittels wären. Es würde also z. B. bei der Dosierung von 30 mg/kg Sympatol bei einem 3 kg schweren Tier im Kontrollversuch der Flüssigkeitsmenge von 90 mg Sympatol entsprechend 1,5 ccm physiologische NaCl-Lösung gegeben. Zur leichteren Vergleichsmöglichkeit sind in den folgenden Tabellen jedoch nicht die Injektionsmengen der physiologischen Kochsalzlösung in ccm angegeben, sondern umgerechnet in mg/kg Sympatol.

Tabelle I.

Nr.	Injektionsmittel	Menge entspr. Symp. — Menge, mg/kg*	Blutzucker vor Narkose in mg%	Narkose Amytal	Blutzucker nach Narkose in mg%	Injektion	Blutzuckerwerte in mg% nach der Injektion			
							30 Min.	60 Min.	120 Min.	180 Min.
1	NaCl	50	—	—	96	↗	74	72	90	90
2	NaCl	30	126	100 mg/kg	148	↗	144	132	114	108
3	NaCl	50	128	80 mg/kg	—	↗	106	106	106	100
4	NaCl	50	104	100 mg/kg	110	↗	114	118	108	100
5	NaCl	60	112	100 mg/kg	118	↗	122	112	112	108

* Vergl- Text Seite 10. ↗ = 1 Injektion.

Tabelle I enthält fünf Kontrollversuche, bei denen 30, 60, 120 und 180 Minuten nach der Kochsalzinjektion der Blutzucker bestimmt wurde. Eine Beeinflussung durch die Injektion ist in keinem

Falle festzustellen. Die verhältnismäßig geringen Schwankungen können durchweg als normal bezeichnet werden. Leider ist bei besonders aufgeregten und nervösen Tieren eine anfängliche Beeinflussung des Blutzuckerspiegels im Sinne der Steigerung durch die Aufregungen der ersten Blutentnahme und Schlundsondennarkose nicht ganz zu vermeiden. Diese Tiere haben dann meistens schon bei der ersten Blutentnahme vor der Narkose einen relativ hohen Blutzuckerspiegel. Die gelegentlich größeren Differenzen des Blutzuckerspiegels vor und kurz nach der Narkose haben ihre Ursache in der Aufregung und den Abwehrbewegungen des Tieres beim Einführen der Schlundsonde, mit der das Amytal gegeben wurde und beruhen nicht auf der Wirkung des Amytals. Da diese Abwehr bei den einzelnen Tieren mit verschiedener Heftigkeit erfolgt, kann daraus leicht das unterschiedliche Ansteigen des Blutzuckers und das gelegentlich völlige Ausbleiben des Anstiegs nach der Narkose erklärt werden.

Tabelle II.

Nr.	Injektionsmittel	Menge in mg/kg	Blutzucker vor Narkose in mg%	Narkose Amytal	Blutzucker nach Narkose in mg %	Injektion	Blutzuckerwerte in mg% nach der Injektion			
							30 Min.	60 Min.	120 Min.	180 Min.
1	Sympatol	50	—	—	122	↗	146	144	138	104
2		30	136	100 mg/kg	176	↗	214	200	144	130
3		50	118	80 mg/kg	—	↗	146	196	204	192
4		50	126	100 mg/kg	154	↗	162	224	252	126
5		60	130	100 mg/kg	148	↗	170	176	116	104

↗ = 1 Injektion.

Tabelle II zeigt, wie durch eine einmalige subkutane Sympatolinjektion von 30, 50 und 60 mg/kg ein z. T. beträchtlicher Anstieg des Blutzuckers bewirkt wird. Die durchschnittliche Zunahme beträgt 52 mg % oder 35,6 %, gemessen am Ausgangswert, (Ausgangswert = Wert nach der Narkose, s. u.), während im Höchstfall fast 64 % erreicht werden (Versuch 4). Ein Vergleich mit Tabelle I, besonders der gleichnummerierten Versuche, die gleichzeitig nebeneinander ausgeführt wurden und deshalb vollkommen dieselben äußeren Versuchsbedingungen aufweisen, läßt den Sympatoleinfluß recht deutlich erkennen. Zur Berechnung der oben angegebenen Prozentzahlen wurde jeweils der Blutzuckerwert nach der Narkose, der also meistens schon wegen der Aufregung des Tieres bei der Ausführung der Narkose etwas erhöht war, und der später nach der einmaligen Sympatolinjektion erreichte Höchstwert zugrundegelegt. Da die maximale Steigerung zumeist noch 60 oder 120 Minuten nach

der Injektion vorhanden war, und meistenteils erst dann die Werte wieder nennenswert abfielen, so würde es sogar erlaubt sein, zur Prozentberechnung der Steigerung den ursprünglichen Wert von vor der Narkose als Ausgangspunkt zu benutzen; denn später, d. h. 60 oder 120 Minuten nach der Injektion, war natürlich die Blutzuckersteigerung, die durch die Erregung bei Ausführung der Schlundsondennarkose bedingt war, längst abgeklungen.

In einer zweiten Versuchsserie wurden die Injektionen mehrmals stündlich wiederholt und zwischendurch wurde jedesmal 30 Minuten nach einer Injektion der Blutzucker bestimmt.

Tabelle III.

Nr.	Injektionsm.	Menge entspr. Symp. — Menge, mg/kg*	Blutz. v. d. N. in mg%	Narkose Amytal	Blutz. n. d. N. in mg%	1. Injektion	Blutz. 30 Min.	2. Injekt.	Blutz. 60 Min.	3. Injekt.	Blutz. 90 Min.	Blutz. 120 Min.	Blutz. 150 Min.	Blutz. 195 Min.	Blutz. 240 Min.
							Zeiten zählen ab 1. Injektion								
1	NaCl	40	102	✿	146	↗	148	↗	146	↗	148	130	—		
2	NaCl	40	88	100 mg/kg	106	↗	88	↗	92	↗	84	88	84		

* Vergl. Text Seite 10. ↗ = 1 Injektion.

Wie aus Tabelle III zu ersehen ist, ist außer der Erhöhung des Zuckerspiegels durch die Narkose ein weiteres Ansteigen durch drei Kochsalzinjektionen nicht zu verzeichnen.

Tabelle IV.

Nr.	Injektionsm.	Menge in mg/kg	Blutz. v. d. N. in mg%	Narkose Amytal	Blutz. n. d. N. in mg%	1. Injektion	Blutz. 30 Min.	2. Inj. 60 Min.	Blutz. 90 Min.	3. Inj. 120 M.	Blutz. 150 M.	4. Inj. 180 M.	Blutz. ca. 210	Blutz. ca. 260	Blutz. 310 M.
							Zeiten zählen ab 1. Injektion								
1	Sympatol	30	92	✿	120	↗	142	↗	174	↗	180	—	188	—	—
2		30	92	100 mg/kg	112	↗	112	↗	138	↗	146	—	124	112	—
3		30	130	100 mg/kg	134	↗	152	↗	182	↗	242	↗	234	152	110
4		30	114	120 mg/kg	132	↗	164	↗	156	↗	206	↗	206	150	—
5		50	98	✿	134	↗	218	↗	262	↗	262	—	276	—	—
6		50	106	100 mg/kg	94	↗	178	↗	192	↗	224	↗	200	142	120
7		50	124	120 mg/kg	138	↗	120	↗	160	↗	200	↗	204	188	—

↗ = 1 Injektion.

Dagegen ergibt sich aus Tabelle IV das eindeutige Bild, daß mit jeder Sympatolinjektion die Blutzuckerwerte erhöht werden oder nach Erreichung einer gewissen meist erheblichen Höhe diese wenigstens während der Dauer der Sympatolwirkung annähernd beibehalten. Im Versuch 1 der Tabelle III und Versuch 1 und 5 der Tabelle IV wurde den Tieren aus Versehen anstatt Amytal Koch-

salzlösung mit der Schlundsonde eingegeben. Die Versuche sind also abgesehen von dem geringen Blutzuckeranstieg, der durch die Abwehrbewegungen bei der Ausführung der Narkose hervorgerufen wurde, als Versuche ohne Narkose zu bewerten. Der Gesamtanstieg des Blutzuckers beträgt in den Höchstfällen 142 und 130 mg % (Versuch 5 und 6) und somit über 100 % des Ausgangswertes.

Nachdem in den bisherigen Versuchen eindeutig nachgewiesen wurde, daß bei subkutaner Sympatolanwendung ein Anstieg des Blutzuckers ausgelöst wird, der bei mehrmaliger Injektion über 100 % betragen kann, ergibt sich als nächste Frage, da von außen ja keine Kohlehydrate zugeführt werden, wo dieses Mehr an Zucker herstammt. Da im Körperhaushalt im allgemeinen bei Zuckerbedarf Glykogen aus der Leber mobilisiert wird, sollte man vermuten und annehmen, daß auch in unserem Falle die Anreicherung des Zuckers im Blut auf Kosten des Leberglykogens vor sich geht, so wie das in den ganz zu Anfang beschriebenen Versuchen von *Baumann* und *Buscher,* allerdings bei Dauerinfusion, gefunden wurde. Um in dieser Annahme ganz sicher zu gehen, wurden noch mehrere Versuche mit subkutanen Injektionen und gleichzeitiger Prüfung des Leberglykogengehaltes durchgeführt. Die Ausführung ging in der eingangs beschriebenen Art und Weise vor sich mit Narkotisierung und Fesselung der Tiere und mit Entnahme eines Leberstückchens vor und nach der Injektionsserie. Das Ergebnis dieser Versuche ist aus Tabelle V ersichtlich. (Zur quantitativen Glykogenbestimmung wurde die Methode von *Simonovits,* modifiziert nach *v. Brand* benutzt.)

Tabelle V.

Nr.	Injektionsmittel	Menge in mg/kg	Anzahl d. Injekt. i. Abst. v. 1 Std	Narkose Amytal	Blutz. in mg %		Leberglykog. i. %	
					Beide vor u. nach d. Inj.-Reihe best.			
					vorher	nachher	vorher	nachher
1	Sympatol	30	4	120 mg/kg	108	280	10,56	8,64
2	Sympatol	50	4	120 mg/kg	112	224	7,85	5,85
3	NaCl	30*	4	120 mg/kg	122	144	1,49	2,17
4	NaCl	50	4	120 mg/kg	130	132	0,04	0,78
5	Sympatol	30	4	120 mg/kg	112	180	12,78	11,81
6	Sympatol	50	4	120 mg/kg	148	196	13,10	11,75

* Vergl. Text Seite 10.

Die beiden ersten Versuche zeigen bei viermaliger Sympatolinjektion einen Gesamtanstieg des Blutzuckers auf das Doppelte des Ursprungswertes und mehr, während das Leberglykogen bei außerordentlich glykogenreichen Lebern in beiden Fällen um etwa

2 % an Menge abnimmt. In den beiden nächsten Versuchen kommt es bei viermaliger Kochsalzinjektion praktisch zu keinem Blutzuckeranstieg. Das Leberglykogen wird nicht vermindert, sondern zeigt eine leichte Zunahme. Diese dürfte durch Resorption von Kohlehydraten aus dem Magen-Darm-Traktus und Aufbau dieser zu Leberglykogen bedingt sein. Jedenfalls zeigen diese beiden Versuche, daß es durch die Versuchsanordnung an sich (Narkose und mehrstündiges Gefesseltsein) nicht zu einer Glykogenverarmung der Leber kommt. Die beiden letzten Versuche wurden mit denselben Tieren aus Versuch 3 und 4 nach einer Zwischenzeit von vier Wochen ausgeführt. Die Tiere befanden sich in ausgezeichnetem Allgemeinzustand. Ihr Körpergewicht war 100 und 220 g höher als zur Zeit des ersten Versuches. Der Glykogengehalt war in beiden Tieren zu Beginn des Versuches sehr hoch. Obwohl frühere Versuche zeigten, daß das Glykogen sehr glykogenreicher Lebern durch Suprarenin- oder Sympatolzusatz zur intravenösen Dauertropfinfusion wesentlich schwerer mobilisiert wird als das Glykogen glykogenarmer Lebern, so trat doch in beiden Fällen auf subkutane Sympatolgabe in den gleichen Dosen wie in den Versuchen 3 und 4 ein deutlicher Glykogenschwund ein. Gleichzeitig stieg der Blutzucker stark an. Es werden also durch die Versuche 3, 4, 5 und 6 die Ergebnisse der Versuche 1 und 2 in schöner Weise bestätigt.

Nach den Ergebnissen der zahlreichen Infusionsversuche von *Baumann* und *Buscher* und den Versuchen 1 bis 6 meiner Tabelle V ist man zu der Annahme berechtigt, daß auch in meinen früheren Versuchen (Tabelle II und IV) der Anstieg des Blutzuckers auf einer Mobilisierung von Leberglykogen durch die Sympatolgabe beruht.

Zur Prüfung der Sympatolwirkung bei peroraler Darreichung wurde das Sympatol mittels Schlundsonde in den Magen eingeführt. Es folgte dann die übliche Blutzuckerbestimmung nach 30, 60, 120 und 180 Minuten. Einige Kontrollversuche mit Kochsalzlösung lassen wiederum, ebenso ein Versuch mit einfacher Sondierung, jeden Einfluß auf den Blutzuckerspiegel vermissen. (Tabelle VI.)

Tabelle VI.

Nr.	Gabe per os (Schlundsonde)	Menge, entspr. Symp.-menge mg/kg	Blutzucker vor der Narkose	Narkose Amytal	Blutzucker nach der Narkose	Gabe per os (Schld.-sonde)	Blutzuckerwerte in mg%			
							30 Min.	60 Min.	120 Min.	180 Min.
							Zeiten nach Einführung d. Mittels			
1	NaCl	50	108	100 mg/kg	+ NaCl zus.	↓	100	112	98	112
2	NaCl	50	118	100 mg/kg	114	↓	114	108	122	118
3	NaCl	50	144	100 mg/kg	154	↓	118	128	110	104
4	nur sond.	—	124	—	—	—	106	142	120	98

↓ = einmalige Einführung der jeweiligen Dosis.

Tabelle VII.

Nr.	Gabe per os (Schlundsonde)	Menge in mg/kg	Blutzucker vor der Narkose	Narkose Amytal	Blutzucker nach der Narkose	Gabe per os (Schld.-sonde)	Blutzuckerwerte in mg%			
							30 Min.	60 Min.	120 Min.	180 Min.
							Zeiten nach Einführung d. Mittels			
1	Sympatol	50	98	100 mg/kg + Symp. zus.		↓	104	118	104	104
2	„	50	126	100 mg/kg	126	↓	114	114	104	100
3	„	50	126	100 mg/kg	116	↓	110	104	104	110
4	„	100	122	100 mg/kg	150	↓	140	118	104	86
5	„	150	110	100 mg/kg	110	↓	132	110	88	100
6	„	150	116	—	—	↓	178	166	134	106
7	„	200	116	—	—	↓	160	148	142	108
8	„	200	92	—	—	↓	120	128	116	108
9	„	250	80	—	—	↓	84	112	102	106
10	„	250	130	—	—	↓	206	194	122	108
11	„	250	108	—	—	↓	174	210	162	102

↓ = einmalige Einführung der jeweiligen Dosis.

In Tabelle VII ergeben Sympatolmengen bis zu 100 mg/kg keine Besonderheiten. Erst ab 150 mg/kg macht sich ein leichtes Ansteigen bemerkbar. Bei 250 mg/kg ist in Versuch 9 praktisch keine Wirkung festzustellen, während die Blutzuckerwerte in Versuch 10 und 11 einen Anstieg um 58,5 % und 94,4 % erfahren.

Nach diesen Versuchen ist zu schließen, daß die Wirkung des Sympatols vom Magen-Darm-Kanal aus stark abgeschwächt ist und überhaupt erst bei sehr hoher Dosierung zur Geltung kommt. Es mußten hierfür jedoch, da stets die Lösung der Injektionsampullen genommen wurde, so große Mengen nicht indifferenter Flüssigkeit eingeführt werden, daß höchstens die lange Dauer des Blutzuckeranstiegs uns vielleicht berechtigt, in den beiden letzten Fällen der Tabelle wirklich an eine perorale Sympatolwirkung zu glauben.

Die kurze Zusammenfassung der Versuche lautet: Einmalige subkutane Injektionen physiologischer Kochsalzlösung in bis zu 60 mg/kg Sympatol entsprechenden Flüssigkeitsmengen bleiben ohne Einfluß auf den Blutzuckerspiegel.

Subkutane Injektionen der gleichen Mengen Sympatol rufen einen Blutzuckeranstieg bis zu 64 % des Ausgangswertes hervor.

Während mehrmalige subkutane Kochsalzinjektionen entsprechend 40 mg/kg Sympatol (vgl. S. 10) in einstündigem Abstand wiederum keine Wirkung auf den Blutzucker zeigen, wird durch entsprechende Sympatolinjektionen der Blutzuckergehalt mit jeder

Injektion gesteigert oder doch wenigstens während der Dauer der Sympatoleinwirkung annähernd auf einem stark erhöhten Niveau gehalten. Die Gesamterhöhung beträgt bis über 100 % des Ausgangswertes.

Bei Sympatoldarreichung per os macht sich erst bei einer Dosierung von 150 mg/kg ein leichter Blutzuckeranstieg bemerkbar, während bei 250 mg/kg die Blutzuckerwerte eine Durchschnittserhöhung von 66 % aufweisen.

In allen Fällen, in denen durch Sympatol ein Anstieg des Blutzuckers ausgelöst wird, kommt es zu einer entsprechenden Verarmung der Leber an Glykogen.

Daraus wäre zu folgern:

Bei stark geschwächten Patienten und allen solchen, bei denen die Leber nicht mehr voll leistungsfähig ist oder an deren Leber durch Erkrankung oder nach Operationen besonders große Anforderungen gestellt werden, ist schon bei gelegentlicher Anwendung von subkutan, weniger von per os gegebenem Sympatol Vorsicht geboten. Besonders aber wird die häufig wiederholte Sympatolanwendung über größere Zeiträume und in diesem Falle auch die perorale Darreichung in größeren Dosen bei den genannten Patienten mit Rücksicht auf den Zustand der Leber und im Interesse der von ihr zu erfüllenden Aufgaben zu widerraten sein.

Literatur-Angabe.

1. *Alken:* „Postoperative Embolie und Sympatolprophylaxe". Münch. med. Wschr. 1936, 1301.
2. *Altenkamp:* Münch. med. Wschr. 1935, 1709 (zit. n. Eppenauer (8)).

2a. *Baumann, Johs.:* Über die Wirkung postoperativ gebräuchlicher Kreislaufmittel auf die Leber. Arch. klin. Chir. 1936, Bd. 186, S. 461.

3. *H. Baumann* u. *Flecken:* „Experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen über die Wirksamkeit des Para- und Metasympatols". Klin. Wschr. 1932, 1033.
4. *Bergmann:* „Zur postoperativen Kreislauftherapie". Dtsch. med Wschr. 1932, 519.
5. *Bertram:* „Antagonistische Wirksamkeit von Sympatol gegenüber Insulin". Ref. Zbl. f. inn. Med. 1931, Nr. 34.
6. *Bier:* „Über die therapeutische Verwendbarkeit des Sympatols". Dtsch. med. Wschr. 1930, 2087.
7. *Ehrismann:* „Über ein adrenalinartiges Präparat". Dtsch. med. Wschr. 1927, 1263.
8. *Eppenauer:* „Erfahrungen über die Thromboseprophylaxe mit Sympatol". Zbl. Gynäk. 1936.
9. *Flecken:* „Experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen über die Wirksamkeit des Para- und Metasympatols". Arch. f. exper. Path. 168, 400, 1932.
10. *Frank* und *Kratz:* „Über die Wirkungsweise des Sympatols beim gesunden Menschen und die aus ihr ableitbaren therapeutischen Indikationen". Ther. Gegenw. 1932, 394.
11. *Frauendorfer:* Wien. klin. Wschr. 1935, 398 (zit. n. Eppenauer (8)).
12. *König:* „Ursache und Vermeidung postoperativer Thrombose und Embolie". Dtsch. med. Wschr. 1935, 1229.
13. *Kottlors* und *Faust:* „Über die Wirkung des Sympatols auf den Blutdruck und das Blutbild". Med. Klin. 1931, 471.
14. *Krieg:* „Zum klinischen Bild der infektiösen Fernthrombose". Münch. med. Wschr. 1935, 776.
15. *Kuschinsky:* „Untersuchungen über Sympatol, einen adrenalinartigen Körper". Arch. f. exper. Path. 156, 290, 1930.
16. *Lange:* „Zur Behandlung der Grippe und zur Auffassung ihrer Rekonvaleszenz". Z. f. ärztl. Fortbldg. 1933, 196.
17. *Oberdisse:* „Sonderabdruck aus den Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin. XLVI. Kongreß Wiesbaden 1934". Verlag von J. F. Bergmann in München.
18. *Otto:* Zbl. Gynäk. 1936, Nr. 9 (zit. n. Eppenauer (8)).

19. *Pohl:* „Sympatol als prophylaktisches Mittel zur Bekämpfung der postoperativen Thrombose, Embolie und Bronchopneumonie". Fortschr. d. Ther. 1934, 717.
20. *Schalenkamp:* „Behandlung der Kreislaufschwäche mit Sympatol". Dtsch. med. Wschr. 1932, 1642.
21. *Schembra:* „Rationelle Kollapsbehandlung bei Aufmärschen". Münch. med. Wschr. 1935, 1488.
22. *Schilling:* „Zur Frage der peroralen Sympatolwirkung". Dtsch. med. Wschr. 1931, 280.
23. *Schilling* und *Kopp:* „Adrenalin, Sympatol, Ephetonal, eine Vergleichsstudie". Dtsch. med. Wschr. 1932, 1399.
24. *Schottmüller:* „Über die Behandlung Kreislaufkranker". Dtsch. med. Wschr. 1931, 1401.
25. *Schuntermann:* „Zur Frage der Kreislaufwirkung des Sympatols". Klin. Wschr. 1931, 1764.
26. *Tiefensee:* „Zur Therapie des Asthma bronchiale mit Adrenalin und den adrenalinverwandten Körpern Ephedrin und Sympatol". Münch. med. Wschr. 1931, 1824.
27. *Trendelenburg:* „Über die Kreislaufwirkung des Sympatols". Dtsch. med. Wschr. 1930, 1987.
28. *Wachtel:* „Die Anwendung von Sympatol während der Narkose". Ther. Gegenw. 1935, 282.
29. *Werdesheim-Benvenisti:* „Über die Behandlung des angioneurotischen Symptomenkomplexes mit Sympatol". Wien. med. Wschr. 1926, 1526.

Lebenslauf.

Als Sohn des Bautechnikers Konrad *Paul* und seiner Ehefrau Maria Magdalena, geb. Diener wurde ich, Konrad Martin *Paul,* am 15. April 1912 in Frankfurt (Main)-Sindlingen geboren. Nach Besuch der Volksschule in meinem Heimatort besuchte ich ab 1922 die Oberrealschule zu Frankfurt (Main)-Höchst, woselbst ich am 2. März 1932 die Reifeprüfung bestand. Von dem Sommersemester 1932 ab widmete ich mich in Halle a. d. Saale dem Studium der Zahnheilkunde. Am 22. April 1933 wies ich an der Reform Realgymnasium Musterschule zu Frankfurt (Main) in Latein die Reife für die Obersekunda nach und bestand am 7. Mai 1934 in Halle die zahnärztliche Vorprüfung. Nach dem Belegen eines weiteren Semesters in Halle wechselte ich die Hochschule und verbrachte meine weitere Studienzeit an der Philipps-Universität zu Marburg, wo ich am 31. Oktober 1934 immatrikuliert wurde und nach dem 8. Semester am 12. Mai 1936 das zahnärztliche Staatsexamen beendete.

Meine akademischen Lehrer waren:

In Halle: Abderhalden, Brand, Froboese, Heinroth, Hett, Hoffmann, Litzner, Scholder, Stieve, Vorländer, Wahlen, Wätjen, Weyrauch.

In Marburg: Baumann, Baur, Elbrecht, Fliege, Kestermann, Kunzendorf, Loebell, Pfannenstiel, von Reckow, Rix, Ruete, Versé.